

혈우병관절건강점수와 페터슨점수로 평가한 혈우병 환자의 관절 건강

노윤영^{1,2} · 최영하^{1,2} · 박미나³ · 한정화³ · 김선희³ · 신윤정³ ·
한승민^{1,2} · 이희영^{1,2} · 박정민^{1,2} · 홍준표^{1,2} · 유철주^{1,2} · 한정우^{1,2}

¹연세암병원 소아청소년암센터 소아혈액종양과, ²연세대학교 의과대학 소아과학교실, ³연세암병원 간호국

Joint Health Status in Hemophilia Patients Using Hemophilia Joint Health Score and Pettersson Score

Yun Young Roh, M.D.^{1,2}, Young Ha Choi, M.D.^{1,2}, Mina Park, R.N.³, Jung Hwa Hahn, R.N.³,
Sun Hee Kim, R.N.³, Yoon Jung Shin, R.N.³, Seung Min Hahn, M.D.^{1,2}, Hee Young Lee, M.D.^{1,2},
Jung Min Park, M.D.^{1,2}, Jun Pyo Hong, M.D.^{1,2}, Chuhi Joo Lyu, M.D., Ph.D.^{1,2} and Jung Woo Han, M.D.^{1,2}

¹Department of Pediatric Hematology-Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System,

²Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Yonsei University Health System,

³Department of Nursing, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

Background: Comprehensive clinical and radiologic follow-up is needed to preserve joint functions and quality of life in hemophilia using clinimetric tools such as Hemophilia joint health score (HJHS) or Pettersson score (PS). We investigated the joint health status evaluated using the tools in Korean hemophilia patients.

Methods: We reviewed retrospectively medical records to collect clinical parameters, HJHS and PS, who were followed up in Severance Hospital, Seoul, Korea. The correlation between HJHS and PS, and the effect of the prophylaxis for hemophilia on the outcomes measured with the scores were evaluated. The prophylaxis proportion (PP) was calculated as the proportion of prophylaxis duration to each patient's life time.

Results: Total of 28 patients with severe hemophilia were enrolled. Twelve patients (42.8%) were less than 20 years old. Total of 23 patients had experienced prophylaxis during their lives, and median PP was 39.7%. There was significant correlation between HJHS and PS ($P < 0.001$). Each score was positively correlated with patient's age ($P < 0.001$). PP was negatively correlated with either HJHS or PS ($P < 0.001$, respectively). There was significant correlation between either HJHS or PS and the PP in the group of patients < 20 years old, but there was no correlation in the group of > 20 years old.

Conclusion: HJHS and PS were positively correlated. Each score increased as the patient's age increased. The prophylaxis had protective effect on joint health. The prospective evaluation of HJHS and PS will be needed to prove the effect of proper management on the joint health status.

Key Words: Hemophilia, Arthropathies, Level of health, Patient outcome assessment

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580
<https://doi.org/10.15264/cpho.2018.25.2.108>
Clin Pediatr Hematol Oncol
2018;25:108~115

Received on September 16, 2018
Revised on September 29, 2018
Accepted on October 7, 2018

Corresponding Author: Jung Woo Han
Department of Pediatrics, Yonsei
University College of Medicine,
Yonsei University Health System,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2050
Fax: +82-2-393-9118
E-mail: jwhan@yuhs.ac
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2091-1947

서론

혈우병은 응고인자결핍에 의한 유전출혈질환으로, 5,000명당 1명의 비율로 혈우병이 발생한다고 알려져 있으며 70%에 해당하는 혈우병 A는 8번응고인자, 20%에 해당하는 혈우병 B는 9번응고인자 결핍을 뜻한다[1,2]. 국내에는 약 2,000명 정도의 환자들이 있다고 알려져 있다.

대표적인 주요 출혈은 관절 출혈이며, 적절한 치료를 받지 못하면 관절병증으로 악화하여 삶의 질이 저하된다. 예방요법은 잘 알려진 혈우병의 치료 방법으로, 주기적인 응고인자 투여를 통해 관절병증의 발생과 악화를 예방하고 삶의 질을 증진시킬 수 있기 때문에 외국에서는 50년전부터 시행되어 왔고, 현재 표준 치료로 받아들여지고 있다[3,4]. 국내에서는 급여 정책에 따라 혈우병A의 경우 약 20년전인 2000년부터 필요시 보충요법으로 1개월 총 10회의 처방이 가능해졌고, 공식적으로는 2010년부터 예방요법이 허용되어 왔다(보건복지부 고시).

관절 건강을 포함한 혈우병 환자의 건강 관리에는 다학제적 관리가 중요하며, 주기적인 평가 도구로서 임상학적, 영상학적, 삶의 질 관련 도구들이 개발, 소개, 검증되어 왔다[4-6]. 다양한 도구들 중에서 검증된 자료를 모아 세계혈우연맹(World Federation of Hemophilia, WFH)은 대표적인 도구들을 소개하고 있다[4]. 혈우병관절건강점수(Hemophilia Joint Health Score, HJHS)와 페터슨 점수 체계(Pettersson Score, PS)는 각각 임상적 관절 진찰 및 영상학적 도구로, 현재 가장 널리 타당성을 인정받아 쓰이는 도구들이다[5]. 그러나 아직까지도 이러한 도구들의 재현성, 타당성, 신뢰성 등에는 많은 개선의 여지가 있다고 알려져 있다[7]. 서로 다른 영역, 즉 임상 관찰 및 영상 도구는 태생적으로 상호 보완적이지만, 어느 측면에서는 타당도를 갖기 위해 상관성이 있어야 하며, 이에 대한 연구 역시 여전히 진행 중이다[8]. 특히 예방요법의 보편화에 따라 조기 평가의 중요성이 강조되면서 새로운 방법이 개발되고 있으며, 기존 방법과의 비교 연구 등으로 검증하는 노력 또한 필요하다[8,9]. 본 연구에서는 단일 기관의 한국 혈우병환자들에서 임상도구와 영상도구가 각각의 연관성과 각 도구가 연령에 따른 관절건강상태를 어떻게 반영하는지 살펴보고, 예방요법이 각 도구로 평가한 관절 건강 상태에 반영된 영향에 대해 분석하고자 한다.

대상 및 방법

1) 대상

2016년 1월부터 2018년 7월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원과 연세암병원 소아혈액종양과에 내원하여 진료 받은 혈우병A 및 혈우병B 소아와 성인을 대상으로 하였다. 진찰 및 검사의 소견을 의무기록을 토대로 후향적으로 수집, 분석하였다. 주요한 변인은 진찰 당시 연령, 혈우병 유형, 중증도, 중화 항체 유무, 예방요법 유무, 예방요법의 시작 및 종료 시기 등이었다.

연령군은 20세미만, 20-40세, 40세 이상의 3군으로 나누었으며, 한국의 급여 기준 정책의 변화에 따라, 2000년부터 10회 처방이 가능해진 점을 고려하여, 각각, 소아기부터 적극적인 예방요법이 가능했던 군, 소아기에 예방 요법의 혜택이 일부 가능했던 군, 필요 시 보충요법이 주된 치료 방법이었던 군을 의미한다고 간주하여 구분한 것이다. 예방요법은 세계혈우연맹 지침에 따라, 출혈을 예방할 목적으로, 1년의 85%이상의 기간동안 응고인자를 정기적으로 유지하는 것을 정의로 하였다[4]. 예방요법시행분율은 대상자 각각의 연령 대비 그 환자의 예방요법 시행 총 기간(년)을 분율(%)로 나타내었다.

2) 임상 및 영상학적 건강 상태 진단

대상자들이 외래에 내원하면 1년에 1회 정기적인 건강 상태 검진을 시행 받았다. 임상적 진찰은 HJHS를 토대로 하였고, 영상학적 검사는 혈우병 환자들의 건강 상태를 대변하는 주요 관절인 무릎, 발목, 팔꿈치 각각의 단순 엑스레이 영상을 촬영하여 이를 PS로 변환하여 기록하였다(Table 1). HJHS는 1인의 동일한 교수가 환자들을 검진하여 기록하였으며, PS는 HJHS 결과를 가린 상태에서 독립적으로 평가하여 기록 하였다. 객관적인 평가를 위해 HJHS와 PS 각각의 표준 설명서와 대표지침을 활용하였다[10,11]. HJHS는 주요관절의 좌우 각각의 점수를 기록하였으며 보행점수를 평가하고, 두 체계의 점수를 더하여 총점을 산출하였다. PS 역시 좌우 각 관절의 점수를 기록하고, 총점을 산출하였다.

3) 통계 분석

각 관절의 HJHS와 PS의 연관성과, 연령에 따른 PS, 연령에 따른 HJHS총점 간 연관 관계를 상관분석으로 하였다. HJHS와 PS, 연령, 예방요법 시행분율 등은 정규성검정을 만족하지 않았으므로 비모수 통계를 이용하여, 중심경향과 산포도를 기술하고 각 군간의 변인 차이를 검정 하였다. 이에 세 군과의

Table 1. Classification of haemophilic arthropathy according to the Pettersson score [14]

Characteristics	Score
Osteoporosis	
Absent	0
Present	1
Enlargement of epiphysis	
Absent	0
Present	1
Irregularity of subchondral surface	
Absent	0
Partially involved	1
Totally involved	2
Narrowing of joint space	
Absent	0
Joint space >1 mm	1
Joint space <1 mm	2
Subchondral cysts formation	
Absent	0
1 cyst	1
>1 cyst	2
Erosion of joint margins	
Absent	0
Present	1
Gross incongruence of articulating bone ends	
Absent	0
Slight	1
Pronounced	2
Joint deformity (angulation and/or displacement)	
Absent	0
Slight	1
Pronounced	2

차이는 Kruskal-Wallis 검정을 사용하였으며, 사후 검정으로는 Dunn 검정을 활용하였다. 통계적 유의성은 P 값이 0.05보다 낮을 때 있다고 보았고, 유의도를 더 명확히 나타내기 위해 매우 작은 P 값은 0.001과 비교하거나 0.0001과 비교하여 각각 나타내었다. 통계 분석은 R version 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)를 사용하였다.

결 과

1) 대상군의 특징

분석된 환자는 모두 28명으로, 진찰 당시의 중위 연령은 19.1세였다(Table 2). 20세 미만의 환자는 12명, 20세 이상 40세 미만의 환자는 9명, 40세 이상의 환자는 7명이었다. 모두 남성으로, 혈우병A가 26예(92.9%), 혈우병B가 2예였다. 중화항체를 가진 환자는 없었으며, 23예(82.1%)가 예방요법을 시행하고 있었다. 20세 미만의 환자군에서는 100%가 예방요

Table 2. Demographic findings and clinical characteristics of hemophilia patients

Characteristics	Value	P-value
Age (years, median (IQR))	19.1 (12.1-40.4)	
Sex (M:F)	28:0	
Type of hemophilia		
A	26 (92.9%)	
B	2 (7.1%)	
Presence of inhibitor	0	
Prophylaxis (N, %)	23 (82.1%)	
Prophylaxis duration to life time (%)	39.7% (6.8%-73.9%)	
Hemophilia joint health score		
Total	11.5 (0-26.25)	0.608
Left elbow	4 (0-12)	
Right elbow	3.5 (0-12)	
Left knee	0.5 (0-6)	
Right knee	0 (0-3)	
Left ankle	1 (0-3.25)	
Right ankle	1 (0-4)	
Gait	0 (0-2)	
Pettersson score		
Total	27.5 (0-39.75)	0.812
Left elbow	4 (0-9)	
Right elbow	3.5 (0-9.25)	
Left knee	2 (0-8.25)	
Right knee	1 (0-8)	
Left ankle	1 (0-6.25)	
Right ankle	3 (0-8.25)	

법을 시행받았으며, 20-40세군 77.8%, 40세 이상에서 57.1%가 시행하고 있었다. 전체군의 예방요법시행분율의 중위수는 39.7%였다. 20세 미만군의 중위수는 77.5% (IQR 72.6-82.6), 20-40세군 12.8% (2.1-14.5%), 40세 이상군 8.1% (0-35.3%)으로 3군간 유의한 차이가 있었다($P<0.0001$). HJHS 총점의 중위수는 11.5점으로, 점수가 가장 높은 관절은 좌측과 우측 팔꿈치로 각각 4점과 3.5점이었으나, 각 관절간에 HJHS점수의 차이는 통계학적으로 유의하게 나타나지 않았다($P=0.608$). PS 총점의 중위수는 27.5점으로, 역시 좌측과 우측 팔꿈치의 점수가 4점과 3.5점으로 가장 높았으며, 각 관절간에 PS점수의 차이는 없었다($P=0.608$).

2) 혈우병관절건강점수(HJHS)와 페터슨점수(PS) 사이의 상관관계

HJHS와 PS사이에는 강한 상관관계가 나타났다(Table 3). HJHS총점과 PS총점 사이에는 상관계수가 0.819으로 통계적으로 매우 유의하였다($P<0.0001$). 각 관절별로 살펴 볼 때 좌측과 우측 무릎관절의 상관계수가 각각 0.774와 0.723으로

다른 관절에 비해 높게 나타났다. 좌측과 우측 발목관절의 상관계수는 각각 0.654와 0.621로 가장 낮게 나타났다.

3) 연령에 따른 혈우병관절건강점수(HJHS)와 페터슨점수(PS) 사이의 상관관계

연령에 따른 HJHS와 연령에 따른 PS는 각각 통계적으로 매우 유의한 상관 관계를 나타내었다(각각 $r=0.872$, $P<0.0001$; $r=0.930$, $P<0.0001$; Fig. 1). 20세 미만에서 1명을 제외한 모든 환자의 HJHS (N=11)가 5점 미만이었던 반면, 30세 이상에서 2명을 제외한 모든 환자(N=13)가 10점 이상을 나타내었다(Fig. 1A). PS에서, 20세 미만의 모든 환자가 총점 10점 미만이었다(Fig. 1B). 반면, 1명을 제외한 20세 이상의 모든 환자(N=15)의 PS가 20점 이상이었다(Fig. 1B).

4) 연령군에 따른 각 관절의 혈우병관절건강점수(HJHS)와 페터슨점수(PS)의 차이

연령을 20세미만, 20-40세, 40세 이상의 3군으로 나누었을

때 HJHS총점과 PS총점은 통계적으로 유의하게 차이를 나타내었다($P<0.001$, Fig. 2). 팔꿈치, 무릎, 발목 관절의 HJHS, PS 각각의 점수는 모두 각 연령군에 따라 유의한 차이를 보여주었으며, 연령이 높아질수록 점수가 높았다(각 $P<0.001$, Fig. 2). 각 관절의 사후 검정에서 20세 미만군과 20-40세군 사이, 그리고 20세 미만군과 40세이상 군 간에 HJHS, PS 각각의 점수가 유의하게 차이가 있었으나($P<0.001$), 20-40세군과 40세 이상군 사이에서는 HJHS, PS 각각의 점수가 차이 나지 않았다.

5) 예방요법분율과 혈우병관절건강점수(HJHS), 페터슨점수(PS)사이의 상관관계

예방요법분율과 HJHS간에는 상관계수 -0.715 를 보였으며 매우 유의한 상관관계를 나타내었다($P<0.0001$, Fig. 3A). 회귀선의 아래쪽에 대부분의 20세미만 환자들이 위치하고 있었으나, 40세 이상의 환자들은 대부분 회귀선 위에 위치되어 있었다. 20세 미만군에서 예방요법분율과 HJHS간에는 상관계수가 -0.833 으로 전체군에서보다 더 높은 상관관계를 나타내었으나, 20세 이상군에서는 상관계수가 0.12 였으나 유의하지 않아, 상관관계가 없는 것으로 분석되었다(각 $P=0.001$, $P=NS$).

예방요법분율과 PS간에는 역시 상관계수 -0.783 으로 매우 유의한 상관관계를 나타내었고($P<0.0001$), 20세 이상의 환자들은 20세 미만의 환자들보다 회귀선 위에 위치되어 있는 경우가 많았다(Fig. 3B). 20세 미만군의 상관계수는 -0.670 으로 음의 상관 관계를 유의하게 나타내었으나($P=0.0171$), 20세 이상군의 상관계수는 0.0578 를 보였고 통계적으로 유의하지 않았다($P=NS$).

Table 3. Correlation between hemophilia joint health score and Pettersson score

Category	Correlation coefficient	P-value
Total score	0.819	<0.0001
Left elbow	0.728	<0.0001
Right elbow	0.698	<0.0001
Left knee	0.774	<0.0001
Right knee	0.723	<0.0001
Left ankle	0.654	0.0002
Right ankle	0.621	0.0004

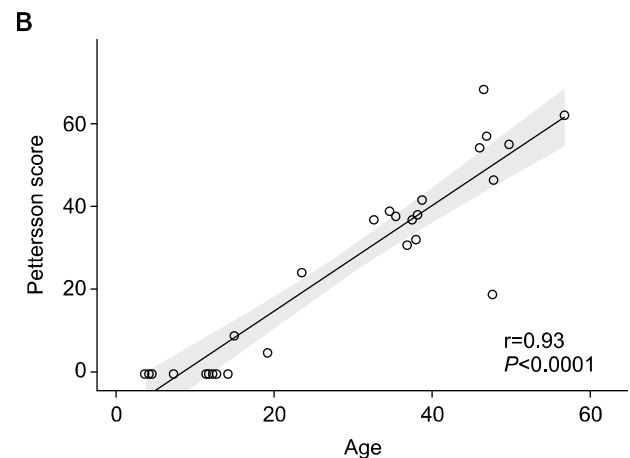
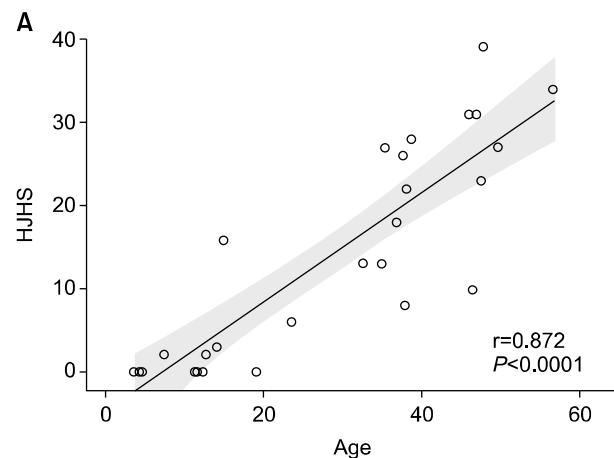


Fig. 1. Scatter plot, correlation and regression line of clinical and radiologic assessment scores by patient's age. (A) Total score of hemophilia joint health score (HJHS) as clinical assessment tool by age. (B) Total score of Pettersson score as radiological assessment tool by age.

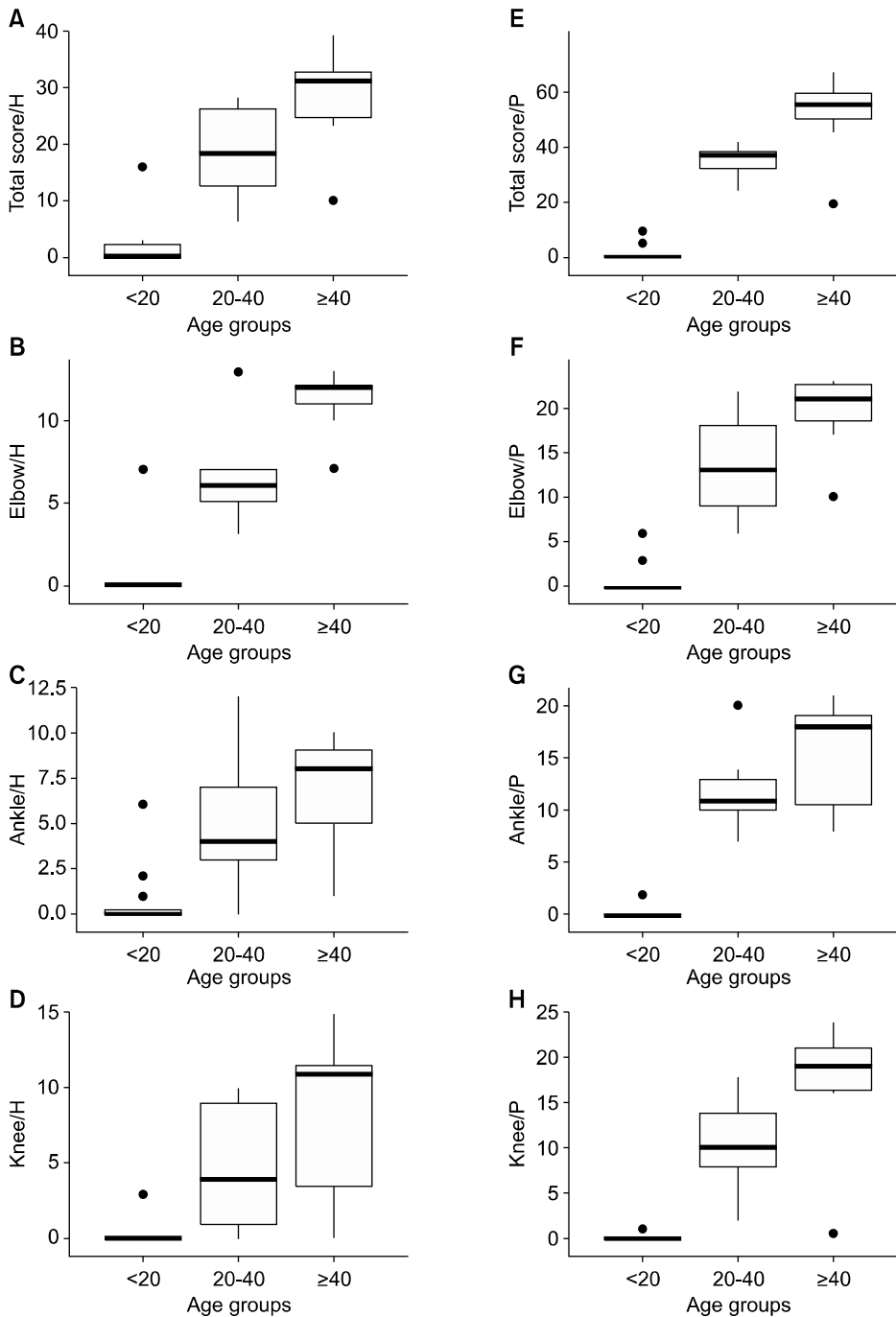


Fig. 2. Hemophilia joint health score (HJHS) and Pettersson score (PS) by the type of joint and age group. (A) Total score of HJHS. (B) Knee, HJHS. (C) Ankle, HJHS. (D) Elbow, HJHS. (E) total score of PS. (F) Knee, PS. (G) Ankle, PS. (H) Elbow, PS. Each HJHS and PS in all the above joint were significantly different by age group; <20 years old, 20-40 years old and >40 years old group ($P < 0.001$, respectively). In legends of Y axis, /H and /P means HJHS and PS, respectively.

고 찰

본 연구에서 임상적 결과항목인 HJHS와 영상학적 결과항목인 PS 간에는 강한 상관 관계를 나타내었으며, 이들의 점수는 각각 연령이 높아질수록 상승되는 경향을 강하게 보였다. 또한 HJHS와 PS모두 예방요법분율과 강한 역상관관계를 나타내었다.

혈우병 환자의 건강 상태를 객관적으로 평가하고 주기적으로 평가하는 것은 혈우병 환자들의 건강 상태를 증진 시키기 위해 필수적인 요소이다[4]. 그러나 평가 도구들의 객관성, 용이성, 타당성, 재현성, 민감도 등의 문제로, 적합한 평가도구로 어떤 도구를 추천할 것인가에 대해서는 많은 논란이 있어왔다[12]. 최근에는 HJHS가 대표적인 임상관찰 항목으로서 여러 지침서에서 표준으로 언급되고 있다[13]. HJHS는 보다 경

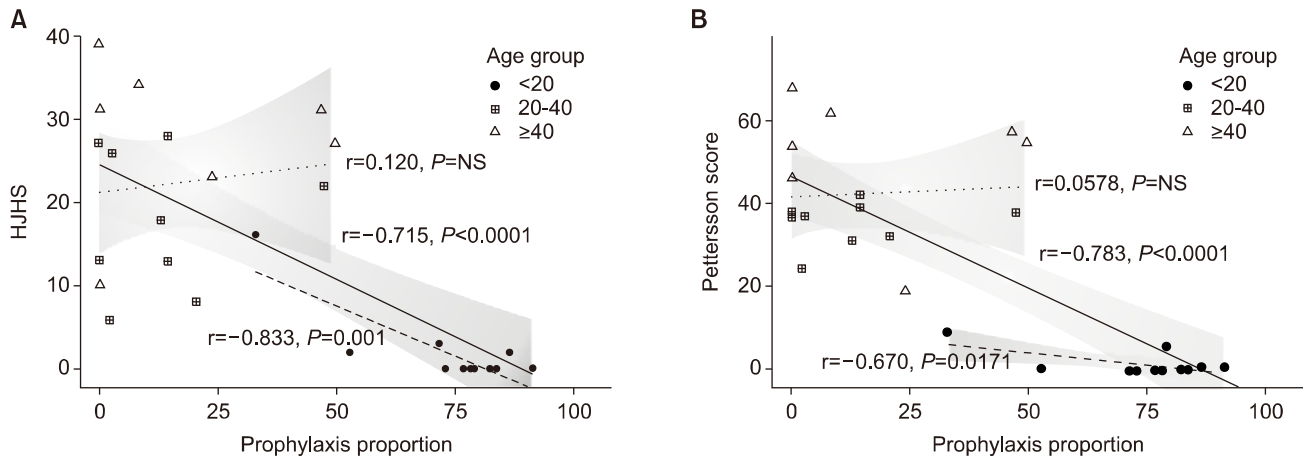


Fig. 3. Prophylaxis proportion to life time and clinical-radiological outcome scores. (A) Hemophilia joint health score (HJHS) and prophylaxis proportion. The regression line and correlation coefficient was depicted in each of figures; across all the age group (solid line), and young (<20 yr old, dashed line) and old age (>20 yr old) group (dotted line). (B) Pettersson Score and prophylaxis proportion.

도의 관절병증을 발견할 수 있으며, 소아에서도 타당도가 증명되었다[6]. PS는 1980년대 초반에 영상학적인 방법으로 관절병증을 평가하기 위하여 고안되었다[14]. 이는, 간편하고, 널리 사용되고 있으나, 초기의 관절병증에는 적합하지 않다고 알려져 있다[5]. 명확한 기준이 없어 평가자 간 재현성의 문제가 제기되어 왔으며 이러한 단점을 극복하고자 대표영상 표본을 활용한 점수 체계가 제시되었다[10,15]. 혈우병 환자의 건강 상태를 잘 반영하기 위해서는 이들 도구들의 상호 보완적인 활용이 무엇보다 중요하다[4,5].

신체검사와 영상검사를 대표하는 HJHS와 PS간에는 상당한 연관 관계가 있다는 것이 알려져 있다[8]. 본 연구에서도 높은 상관관계를 보여주었으나, 발목 관절의 상관성이 상대적으로 낮은 것으로 관찰되었는데 이는 다른 연구에서도 동일하게 나타난다[8]. 발목 관절은 예방요법이 적절하여도 성인기에 점차 출혈 빈도가 많아지며, 건강 상태가 악화되는 대표적인 관절로 알려져 있다[16,17]. 따라서 발목관절에서의 진찰 및 검사 간 상호 보완성이 많다는 것을 고려할 수 있다. 따라서, 발목 관절을 중심으로 다학제적 검진 및 추적이 필요할 수 있다.

본 연구에서처럼, 연령에 따른 HJHS와 PS의 점수 증가는 잘 알려져 있다[17,18]. 혈우병 환자들이 국내에서 예방요법을 실시하게 된 이후로, 20세 미만의 연령층은 특히 PS에서 정상 관절을 보여주고 있으며 HJHS 역시 5점 이하로 정상에 가까웠다. 반면, 20세 이상에서는 정상 관절을 보이는 환자들이 없었다. 모든 관절에 유의하게 연령군에 따라 HJHS와 PS 점수가 상승함을 관찰할 수 있었으나, 상대적으로 20-40세와 40세 이

상 군에서는 사후 검정에서 차이가 유의하지 않았다. 20세 이상에서는 소아기부터 예방요법을 꾸준히 시행한 경우가 제도적으로 어려웠기 소아기에 이미 관절 상태가 손상된 것으로 해석된다. 성인기에 시작한 예방요법은 소아 시기에 비해 그 효과가 뚜렷하지 않아, 20-40대와 40대 이상 사이에 큰 차이가 없는 것으로 나타날 수도 있다. 예방요법이 허용되어 있는 현재의 소아연령군이 성인연령에 접어드는 향후 10-20년간, 관절 상태를 꾸준히 평가하여 기존 성인군과 비교하게 된다면, 급여 정책의 변화 및 예방요법의 활용이 혈우병 환자의 성인기 건강상태에 미치는 영향을 시대별로 비교 확인할 수 있을 것으로 생각된다.

PS는 물론 HJHS로도 확인하기 어려운 미세한 관절의 변화를 알아 낼 수 있는 방법으로 관절초음파와 자기공명영상에 대두되고 있으며 민감도와 타당도 면에서 상당히 신뢰할만하다는 견해나 결과 보고들이 나오고 있다[19,20]. 그러나 관절초음파는 술자의 경험에 많이 의존되고, 재현성이 상대적으로 떨어지며, 뼈나 석회화 병변에 가려지는 경우 확인이 어렵다는 단점이 있으며, 자기공명영상은 모든 주요 관절을 동시에 촬영할 수 없고, 시간이 오래 소요되며, 주기적으로 검사하기에는 비용이 너무 크다는 단점이 있다[5]. 다양한 영상 검사들의 상호 보완적 활용이 요구된다고 할 것이다[9].

예방요법의 시행분율과 HJHS, PS간에도 강한 음의 상관관계가 관찰되었다. 20세 미만군에서는 HJHS, PS각각이 예방요법 시행분율과 강한 음의 상관관계를 나타낸 반면, 20세 이상에서는 유의한 상관 관계가 나타나지 않았다. 20세 이상에서 이미 손상된 관절은 예방요법의 시행 강도에 호전될 수 없을

가능성이 있다. 반면, 20세 미만에서 예방요법 시행 강도는 관절 건강에 지대한 영향을 준다고 볼 수 있다. 셋째, 20세 미만의 환자들이 현재처럼 예방요법을 적극적으로 시행한다면, 20세 이상에서 예방요법 시행분율이 관절 건강에 도움을 줄 수 있을지 살펴볼 필요가 있으며, 이는 성인기 예방요법의 필요성 판단의 자료를 제공해 줄 것이다. 넷째, 예방요법 시행이 소아에서는 효과가 있지만, 이들이 성인기에 접어들면 관절병증이 조금씩 발생하며, 일단 발생된 관절병증은 예방요법 강도에 관계 없이 연령에만 유의하게 영향을 받아 악화된다.는, 가설을 상정해 볼 수도 있다. 최근의 연구에서 예방요법을 적절히 받을 경우에도 HJHS의 점수는 조금씩 상승한다고 알려져 있으나, 80%의 환자들은 정상 관절 상태를 유지할 수 있다는 점을 볼 때 한국의 20세 미만 환자들은 현재의 20세 이상 환자들에 비해 관절 건강 상태를 유지할 가능성이 매우 높다고 할 것이다[17,21].

최근 혈우병 사회에는 전세계적으로 시판되기 시작한 반감기 연장 제제(extended half life product)를 비롯하여, 다양한 새로운 약물들이 개발, 도입되고 있다[22]. 최근에는 유전자치료의 발전으로 혈우병 진료의 큰 변화 역시 예견되고 있다[23,24]. 종합적이고 면밀한 평가와 추적은 혈우병에서 중요한 진료 수단이자 향후 연구와 정책 개발에 필수적이다[25,26]. 그러나 이러한 평가와 추적, 다학제적 접근, 개인 맞춤형 관리방안 마련에는 진료 현장의 헌신적인 수고가 동반되어야 하며, 정책적인 배려도 중요하다[26].

본 연구는 후향적인 분석으로, 적은 숫자의 환자만을 대상으로 한 한계를 갖고 있다. 향후 보다 대규모의 환자들을 대상으로 전향적인 추적 관찰을 시행한다면 더 관절 건강의 변화와 성인기 예방요법의 효용성 등에 대해 보다 명확한 결과를 보여줄 수 있을 것으로 생각된다. 결론적으로, 혈우병환자들의 대표적인 임상적, 영상학적 평가 방법들은 서로 높은 상관관계를 갖고 있었으며, 관절에 따라 상관관계는 달라, 상호 보완적으로 작용할 것으로 생각되었다. 관절 건강 상태는 연령 및 예방요법시행분율에 밀접한 관계가 있었다. 연령 증가에 따라 적절한 전향적인 추적을 통해 향후 혈우병 환자들의 관절 건강 증진과 정책 마련에 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

References

1. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:727-34.
2. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16:20-32.
3. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:129-35.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19:e1-47.
5. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia* 2017;23:11-24.
6. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:223-30.
7. Nijdam A, Bladen M, Hubert N, et al. Using routine haemophilia joint health score for international comparisons of haemophilia outcome: standardization is needed. *Haemophilia* 2016;22:142-7.
8. Poonnoose PM, Hilliard P, Doria AS, et al. Correlating clinical and radiological assessment of joints in haemophilia: results of a cross sectional study. *Haemophilia* 2016;22:925-33.
9. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:107-14.
10. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJ, Verkooijen HM, Fischer K. Scoring haemophilic arthropathy on X-rays: improving inter- and intra-observer reliability and agreement using a consensus atlas. *Eur Radiol* 2016;26:1963-70.
11. International Prophylaxis Study Group. Hemophilia Joint Health Score (HJHS) version 2.1 Instruction Manual. Toronto, Canada: IPSPG, 2006. (Accessed September 1, 2018, at <http://www.ipsg.ca/working-groups/physical-health-and-joint-function-formerly-physical-therapy/info/hjhs>)
12. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:102-7.
13. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006;12:518-25.
14. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;149:153-9.
15. Silva M, Luck JV Jr, Quon D, et al. Inter- and intra-observer reliability of radiographic scores commonly used for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14:504-12.
16. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009;15:1210-4.
17. Kuijlaars IAR, Timmer MA, de Kleijn P, Pisters MF, Fischer K. Monitoring joint health in haemophilia: Factors associated with deterioration. *Haemophilia* 2017;23:934-40.
18. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens.

- Blood 2015;125:2038-44.
19. Lundin B, Ljung R, Pettersson H; European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET). MRI scores of ankle joints in children with haemophilia-comparison with clinical data. *Haemophilia* 2005;11:116-22.
 20. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, Sabbour A, Heijnen L. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018;29:509-20.
 21. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol* 2012;88:329-35.
 22. Ling G, Nathwani AC, Tuddenham EGD. Recent advances in developing specific therapies for haemophilia. *Br J Haematol* 2018;181:161-72.
 23. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17:493-508.
 24. Pipe SW. Gene therapy for hemophilia. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65.
 25. Ruiz-Sáez A. Comprehensive care in hemophilia. *Hematology* 2012;17 Suppl 1:S141-3.
 26. Skinner MW, Soucie JM, McLaughlin K. The national haemophilia program standards, evaluation and oversight systems in the United States of America. *Blood Transfus* 2014;12 Suppl 3:e542-8.